

PRODUTOS NATURAIS DE ALGAS MARINHAS PERTENCENTES À FAMÍLIA DICTYOTACEAE: POTENCIAIS BIOATIVOS ANTIFÚNGICO E ANTIOXIDANTE

T. C. dos Santos¹
J. M. C. Obando²
D. N. Cavalcanti³
R. C. C. Martins^{4*}

RESUMO: Nos últimos anos, a pesquisa acerca do ambiente marinho tem aumentado, originando uma grande variedade de compostos com expressiva diversidade de atividades biológicas. Assim, algas marinhas configuram-se como fonte promissora de moléculas com interesse biotecnológico e farmacêutico. Algas pardas da família Dictyotaceae contribuem com uma importante porcentagem à diversidade estrutural de produtos naturais, que já demonstraram potencial antifúngico, antibacteriano, antiviral, além de exercerem múltiplas funções ecológicas nas algas. A maioria das espécies pertencem aos gêneros *Dictyota*, *Lobophora* e *Padina*, sendo conhecidas por produzirem diterpenos, esteróis, ácidos graxos e polissacarídeos. Levando em conta o exposto, o objetivo desta revisão é trazer um panorama atualizado dos produtos naturais produzidos pela família Dictyotaceae, dando destaque às atividades antioxidante e antifúngica. Esta revisão abre caminhos de discussão sobre a utilização da biodiversidade marinha para desenvolvimento e inovação de novos bioprodutos, promovendo uma abordagem crítica da bioprospecção, sustentabilidade e conservação de algas pardas marinhas.

Palavras-chave: Dictyotaceae; Produtos Naturais; Bioatividade.

SEAWEED NATURAL PRODUCTS OF THE DICTYOTACEAE FAMILY: ANTIFUNGAL AND ANTIOXIDANT BIOACTIVE POTENTIAL

ABSTRACT: In recent years, research into the marine environment has increased, resulting in a wide variety of compounds with a significant diversity of biological activities. Thus, seaweed is a promising source of molecules with biotechnological and pharmaceutical interest. Brown algae of the Dictyotaceae family contribute an important percentage to the structural diversity of natural products, which have already demonstrated antifungal, antibacterial, antiviral potential, in addition to exercising multiple ecological functions in algae. Most species belong to the genera *Dictyota*, *Lobophora* and *Padina*, being known to produce diterpenes, sterols, fatty acids and polysaccharides. Thus, the objective of this review is to provide an updated overview of the natural products produced by the Dictyotaceae family, highlighting their antioxidant and antifungal activities. This review opens the way for discussion on the use of marine biodiversity for the development and innovation of new bioprodutos, promoting a critical approach to bioprospecting, sustainability and conservation of marine brown algae.

Keywords: Dictyotaceae; Natural products; Bioactivity.

¹ Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Química de Produtos Naturais, Instituto de Pesquisa em Produtos Naturais Walter Mors, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. e-mail: thalisiacunha@gmail.com

² Doutora, Laboratório de Produtos Naturais de Algas Marinhas (ALGAMAR); Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil. email: mc1226@gmail.com

³ Doutora, Programa de pós-Graduação em Biologia Marinha e Ambientes Costeiros, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil. email: dn.cavalcanti@gmail.com

⁴ Doutor, Programa de Pós-Graduação em Química de Produtos Naturais, Instituto de Pesquisa em Produtos Naturais Walter Mors, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. *email: roberto.rcc@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os organismos vivos como plantas, algas marinhas, corais, bactérias e fungos, são considerados fontes excepcionais de metabólitos com uma ampla gama de aplicações biotecnológicas (ATANASOV et al., 2021). Várias moléculas obtidas de fontes naturais têm se mostrado eficazes contra patologias humanas, atuando como antivirais, antimicrobianos, antitumorais, antifúngicos, anti-inflamatório, antioxidante, entre outros (BISWAS et al., 2022; FIDAN; REN; ZHAN, 2022). Apesar dos seus potenciais benefícios à saúde humana, os biocompostos são produzidos para atender funções metabólicas e ecológicas dos organismos, protegendo-os de herbívoros, microrganismos ou agindo como sinalizadores químicos, por exemplo (BISWAS et al., 2022).

Os oceanos e mares ocupam cerca de 3/4 da superfície terrestre e são abrigados por uma grande diversidade de espécies marinhas, constituindo-se como um recurso interessante para obtenção de metabólitos de alto valor que ainda são pouco explorados (KARTHIKEYAN; JOSEPH; NAIR, 2022; TZIVELEKA et al., 2021). Esta abundância de espécies é capaz de produzir uma enorme variedade de moléculas complexas, cuja diversidade estrutural é associada às condições adversas encontradas no ecossistema marinho (baixa disponibilidade de nutrientes, baixa irradiância, alta salinidade, entre outras) (TZIVELEKA et al., 2021). Essas características têm elevado o interesse da comunidade científica em estudar os produtos naturais marinhos.

Entre as fontes potenciais de biomoléculas marinhas, as macroalgas são consideradas fontes prolíficas de metabólitos biotecnologicamente úteis e possuem um amplo espectro de efeitos terapêuticos (RUSHDI et al., 2022b). Estes organismos têm mostrado potencial para aplicação em diferentes setores industriais como: alimentício (KUMAR; TARAFDAR; BADGUJAR, 2021; PEREIRA; RIBEIRO-CLARO, 2014; POLAT et al., 2021), bioenergético (KUMAR et al., 2018), agrícola (MAGCANTA et al., 2021), cosmeocêutico (SALEHI et al., 2019) e farmacêutico (CAVAS; POHNERT, 2010; RUSHDI et al., 2022a; SABRY et al., 2019). Dependendo do pigmento que lhes confere coloração, as macroalgas são classificadas em três grupos: algas verdes (Chlorophyta), vermelhas (Rhodophyta) e pardas (Ochrophyta, Phaeophyceae) (KUMAR; TARAFDAR; BADGUJAR, 2021; MIYASHITA; MIKAMI; HOSOKAWA, 2013), sendo este último o grupo taxonômico mais explorado pelas pesquisas em química de produtos naturais (TEIXEIRA, 2013).

As macroalgas pardas são caracterizadas pela produção diversos biocompostos, por exemplo, esteróis, carotenoides, florotaninos, terpenóides e ácidos graxos, que podem exibir efeitos farmacológicos importantes como antibacteriano, antiviral, anti-inflamatório, anticoagulante, antidiabético e neuroprotetor (GUNATHILAKA et al., 2020; LOMARTIRE; MARQUES; GONÇALVES, 2021; TEIXEIRA, 2013). Cerca de 1.800 espécies pertencentes a classe Phaeophyceae já foram descritas na literatura, sendo as famílias Ectocarpaceae, Dictyotaceae, Sargassaceae, Fucaceae e Laminareaceae (Figura 1) as mais representativas e estudadas quanto a sua composição química (VERMA; ARUN; DINABANDHU, 2015).

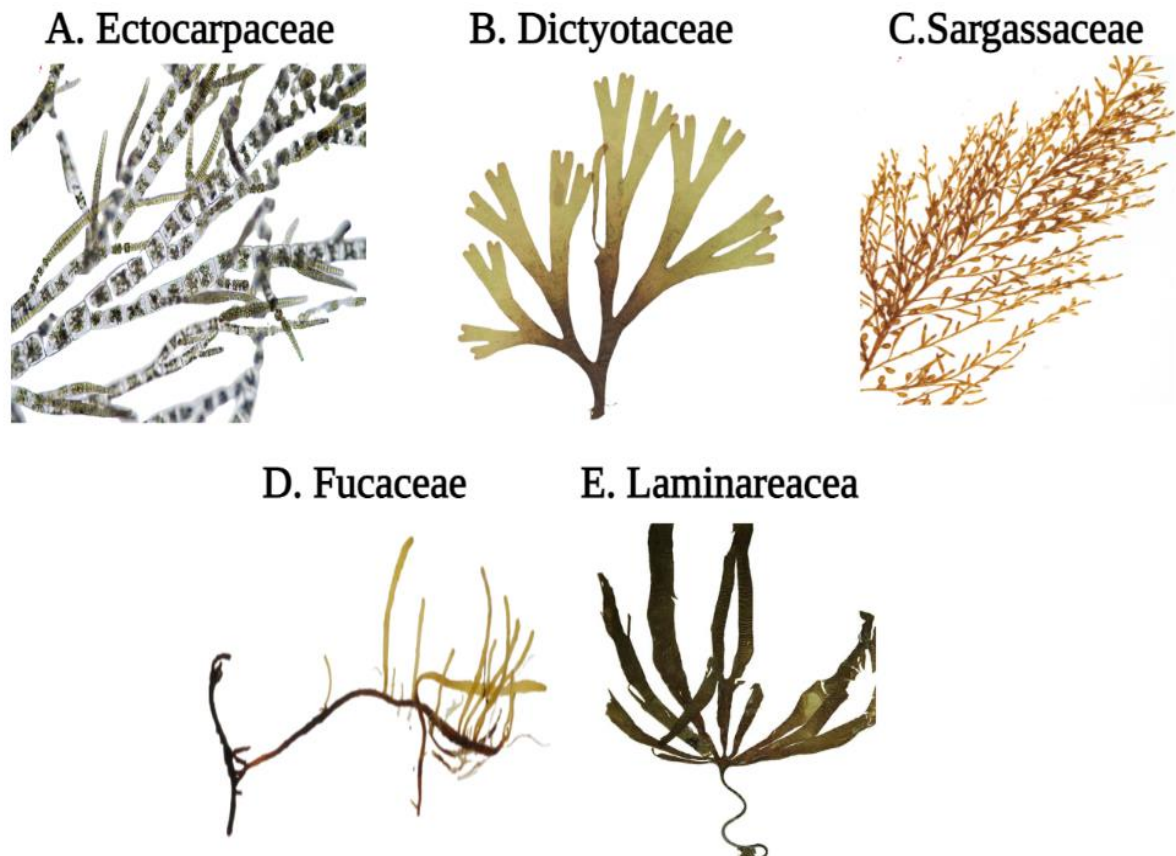


Figura 1. Representantes das famílias: (A) Ectocarpaceae (*Ectocarpus siliculosus* (Dillwyn) Lyngbye); (B) Dictyotaceae (*Dictyota dichotoma* (Hudson) J.V. Lamouroux); (C) Sargassaceae (*Sargassum muticum* (Yendo) Fensholt); (D) Fucaceae (*Fucus Cottonii* M.J. Wynne & Magne) e (E) Laminareaceae (*Laminaria apressirhiza* J.E. Petrov & V.B. Vozzhinskaya) (GUIRY; GUIRY, 2021).

O litoral do brasileiro possui uma extensa área costeira e abriga diversas espécies de macroalgas, incluindo algas pardas da família *Dictyotaceae*, conhecidas por produzirem metabólitos bioativos de interesse farmacológico (OBANDO et al., 2022). O potencial disponível para o desenvolvimento de pesquisas voltadas à área de produtos naturais de macroalgas é evidente e abre um campo para novas descobertas sobre a aplicação dos compostos de macroalgas do grupo *Dictyotaceae*.

FAMÍLIA DICTYOTACEAE

Atualmente, cerca de 349 espécies de algas subdivididas em 19 gêneros têm sido descritas para a família *Dictyotaceae* (ordem *Dictyotales*), com a classe *Phaeophyceae* como um dos grupos mais representativos (GUIRY; GUIRY, 2021; THEOPHILUS et al., 2020). Aproximadamente 64% das espécies pertencem aos gêneros *Dictyota*, *Lobophora* e *Padina* (Figura 2) (GUIRY; GUIRY, 2021). Morfologicamente, possuem talos eretos ou prostrados que são fixados por um suporte rizoidal e apresentam comprimento na faixa de 20cm (BOGAERT; DELVA; CLERCK, 2020; RUSHDI et al., 2021; SUN et al., 2012; VIEIRA et al., 2020). As espécies destas algas apresentam uma ampla distribuição em mares tropicais e subtropicais.



Figura 2. Gêneros mais representativos da família *Dictyotaceae* (*Padina*, *Lobophora* e *Dictyota*) (GUIRY; GUIRY, 2021).

As macroalgas pertencentes a família *Dictyotaceae* são uma fonte particularmente rica e diversificada de metabólitos secundários, principalmente terpenóides (PENG et al., 2015). Ávila e colaboradores (2019) relatam que, mais de 300 diterpenos, pertencentes a diferentes classes como dolastanos, secodolastanos, dolabelanos, guaianos prenilados, xenianos e dicotomanos, já foram isolados ao redor do mundo, muitos dos quais exibindo importantes efeitos biológicos. Além de diterpenoides, foram identificados compostos derivados de bromofenol (CHUNG et al., 2003), esteróis (BERNARDINI et al., 2018; MURUGAN; IYER, 2014), compostos fenólicos (BERNARDINI et al., 2018), policetídeos (GUTIÉRREZ-CEPEDA et al., 2015), entre outros.

Macroalgas do gênero *Padina* pertencentes ao grupo *Dictyotaceae* têm sido objeto de estudo para avaliação da sua composição química e atividades biológicas. Entre os compostos identificados, destacam-se diterpenoides, esteróis e bromofenóis (Figura 3). Recentemente, uma revisão realizada por Rushdi et al. (2021), descreve cerca de 79 metabólitos identificados em diferentes espécies de *Padina* e suas respectivas atividades biológicas, entre elas: ação antidiabética, antiproliferativa e anti-inflamatória. Para mais, foram descritos o efeito de extratos de algas deste mesmo gênero.

Na alga *Padina arborescens*, por exemplo, foram identificados compostos bromofenólicos (1-5) que foram sugeridos como responsáveis pela inibição de enzimas hidrolisadoras de carboidratos (α -glicosidase e α -amilase) de seus extratos (HE; CHEN; LI, 2019; PARK; HAN, 2012). Vários diterpenoides foram identificados em algas das espécies *Padina tetrastomatica*, *P. pavonica* e *P. gymnospora* (RUSHDI et al., 2021) O diterpenoide fitol (6) foi identificado na macroalga *P. gymnospora*, cujo extrato em acetato de etila apresentou efeitos antiproliferativos e antioxidantes (MURUGAN; IYER, 2014). Diterpenos de esqueleto xenicano (7-8) identificados na alga *P. pavonica* apresentaram efeito citotóxico moderado-alto contra células de carcinoma de pulmão humano (H460) (AWAD et al., 2008).

Por outro lado, diterpenoides do tipo xenianos (9-13) foram detectados no extrato da alga *P. tetrastomatica* (ANTONY; CHAKRABORTY, 2019). Os compostos 11-13 (esqueleto tipo xeniolida) apresentaram efeito anti-inflamatório contra a 5-lipoxigenase (enzima envolvida em processos inflamatórios em pacientes com asma e rinite alérgica) quando comparado com o ibuprofeno. O diterpeno do tipo xeniolida (13) apresentou ação antioxidante significativa. Ademais, foi registrado para esta mesma espécie ação contra os vírus da Herpes (HSV-1 e HSV-2) e Hepatite B (HBV) (KARMAKAR et al., 2010; SUBRAMANIAM et al., 2011).

Extrato de outras espécies do gênero *Padina* foram analisados quanto a suas eficácias antimicrobiana, antioxidante, antiproliferativa, gastroprotetor, entre outras. Os extratos orgânicos polares (em acetona e etanol) de *P. boryana* apresentaram atividade contra cepas de bactérias patogênicas e seu efeito foi relacionado ao teor de constituintes polifenólicos (SAMEEH; MOHAMED; ELAZZAZY, 2016). As algas *P. pavonica* e *P. minor* foram sugeridas como fonte natural de agentes gastroprotetores (ABID et al., 2019; AMMAR et al., 2018; AMORNLERDPISON et al., 2009).

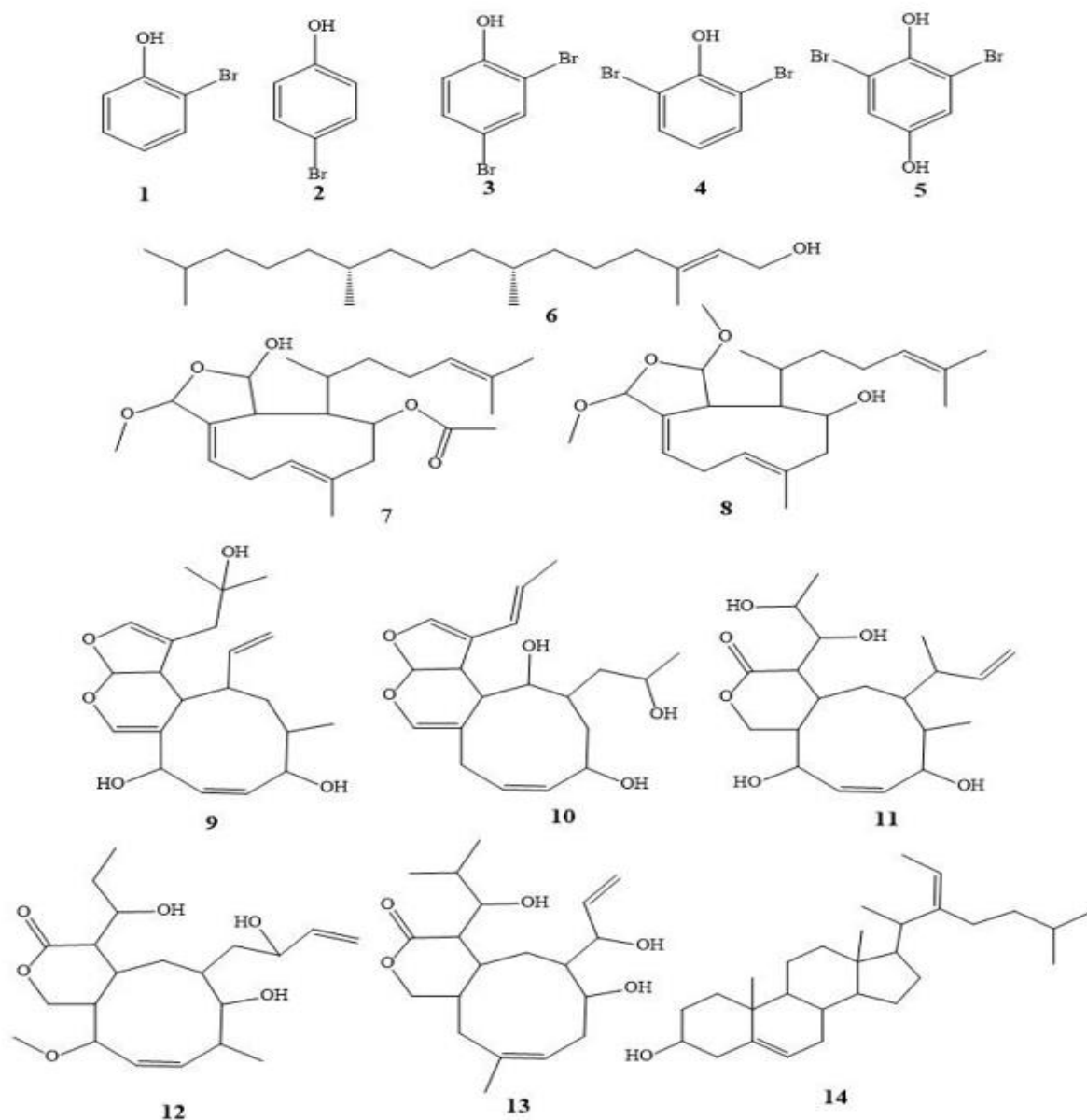


Figura 3. Estruturas químicas de compostos identificados em algas do gênero *Padina*. Bromofenóis identificados em *Padina arborescens*: 2-bromofenol (1), 4-bromofenol (2), 2,4-dibromofenol (3), 2,6-dibromofenol (4) e 2,4,6-tribromofenol (5) (CHUNG et al., 2003). Diterpenoide acíclico identificado em *P. gymnospora*: Fitol (6) (MURUGAN; IYER, 2014). Diterpenos de esqueleto xenicano identificados em *P. pavonica*: 18,19-Epoxixenic-19-metoxi-18-hidroxi-4-hidro (7) e 18,19-Epoxixenic-18,19-dimethoxy-4-hidro (8) (AWAD et al., 2008). Diterpenoides do tipo xenicano identificados em *P. tetrastomatica*: Esqueleto xenicano (9-10) e xeniolida (11-13) (ANTONY; CHAKRABORTY, 2019). Esterol identificado nas algas *P. gymnospora* e *P. pavonica*: Fucoesterol (14) (BERNARDINI et al., 2018; MURUGAN; IYER, 2014).

Já a espécie *P. gymnospora* e *P. pavonica* apresentaram atividades antiproliferativas e ação antioxidante (BERNARDINI et al., 2018; MURUGAN; IYER, 2014). Os autores relacionaram as bioatividades observadas à de um dos constituintes majoritários, o fucoesterol (14). Este esterol é produzido por algas pardas e tem demonstrado propriedades farmacológicas interessantes como ação antioxidante, antidiabética, imunomoduladora, neuroprotetora, hepatoprotetora, antimicrobiana e antiproliferativa (CAAMAL-FUENTES et al., 2014; KHANAVI et al., 2012; MEINITA et al., 2021; WANG et al., 2022).

O gênero *Lobophora* compreende 71 espécies (GUIRY; GUIRY, 2021) e é alvo de diversos estudos ao redor do mundo devido sua relação direta e, muitas vezes, negativa, com os recifes de coral (EICH et al., 2019; GAUBERT et al., 2019). As interações negativas entre os corais e as algas marinhas está relacionada, em grande parte, à produção de compostos alelopáticos, disponibilidade de nutrientes ou interação com microbiota associada, o que podem causar o branqueamento dos corais tal como foi relatado para *L. variegata*, *L. monticola* e *L. rosacea* (DIAZ-PULIDO et al., 2009; VIEIRA et al., 2016, 2017b).

Sabendo da significância ecológica de algas do gênero *Lobophora*, alguns pesquisadores têm se dedicado a estudar os metabólitos produzidos por estes organismos para entender os mecanismos das interações coral-alga e também suas bioatividades. Policetídeos (loboforóis A-C (15-17), lobofofopiranonas (18-19) e loboforonas (20-22)) (Figura 4) foram identificados na espécie *L. variegata*. O composto loboforol A (15) apresentou atividade antibacteriana significativa contra a bactéria patogênica *Staphylococcus aureus* (GUTIÉRREZ-CEPEDA et al., 2015).

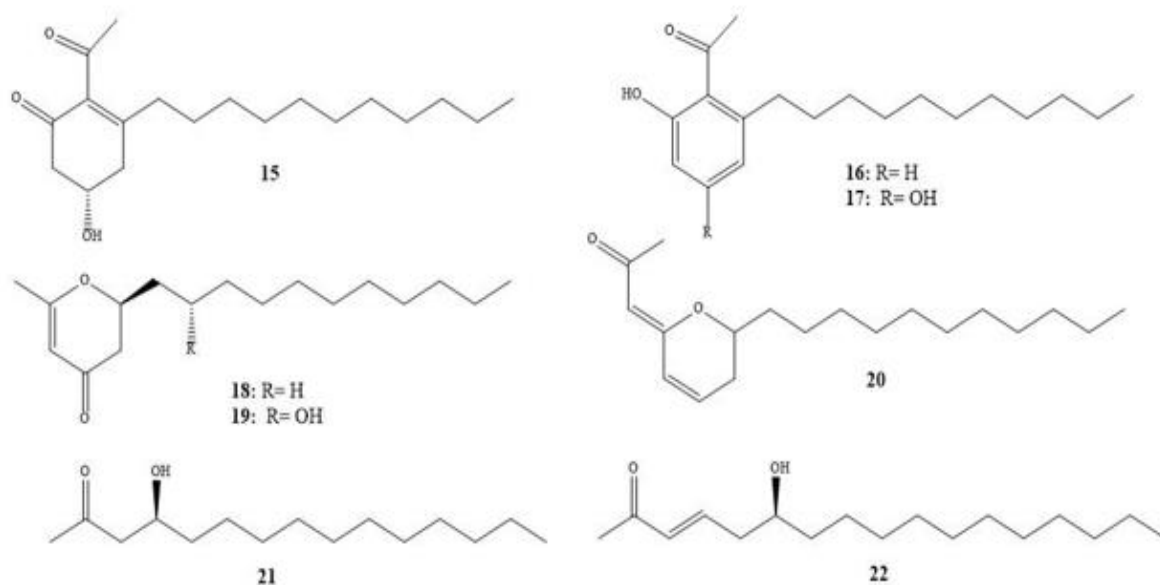


Figura 4. Estruturas químicas de policetídeos identificados em algas do gênero *Lobophora*. Lobofoforóis identificados em *Lobophora variegata*: Lobofoforol A-C (15-17), (S)-Lobofofopiranona A (18), (6S, 8S) - Lobofofopiranona B (19), Lobofoforona A-D (20-22) (GUTIÉRREZ-CEPEDA et al., 2015).

Gaubert et al. (2019), realizaram um estudo metabolômico com quatro espécies do gênero *Lobophora*. Os autores identificaram lobofoforol B (16) e lobofoforol C (17) em *L. rosacea* e *L. monticola*, compostos estes que foram descritos como alelopáticos contra o coral *Acropora muricata* (VIEIRA et al., 2016). Apesar de poucos estudos fitoquímicos de algas do gênero *Lobophora*, vários trabalhos relatam o potencial farmacológico de seus compostos, que podem apresentar ação antibacteriana, antiproliferativa, antioxidante, anti-HIV, anti-HSV,

anticoagulante e anti-inflamatória (CASTRO et al., 2015; FERREIRA, 2018; KREMB et al., 2014; MEDEIROS et al., 2008; VIEIRA et al., 2017a).

O gênero *Dictyota* é o mais estudado dentre as algas da família *Dictyotaceae*, principalmente devido à potencialidade dos seus diterpenos. Recentemente, foram publicadas três revisões (BOGAERT; DELVA; CLERCK, 2020; CHEN et al., 2018; RUSHDI et al., 2022b) dedicadas a apresentar a composição ficoquímica e o potencial biotecnológico de espécies de *Dictyota*. Chen e colaboradores (2018) resumiram diterpenos (233 estruturas) derivados do gênero *Dictyota* de 1988 até o final de 2017, classificando-os de acordo com o tipo de esqueleto: guaianos prenilados, dolabelanos, dolastanos, secodoslatanos, dictioxetano, xenicano, crenulidano, dicotomanos e crenulanos.

Bogaert et al. (2020) realizaram uma revisão sobre *Dictyota*, apresentando uma discussão sobre a taxonomia, morfologia, dados genéticos, distribuição, ecologia e metabolismo de algas deste gênero. No que se refere aos dados químicos, os autores classificaram os compostos de acordo com classe (compostos inorgânicos, carboidratos, ácidos graxos, proteínas e aminoácidos, pigmentos, vitaminas e metabólitos secundários). Ao fim, apresentaram as aplicabilidades das espécies de *Dictyota* destacando seus potenciais farmacológicos e aplicações nos setores bioenergético e alimentício.

Em um estudo mais recente, Rushdi e colaboradores (2022b) descrevem a caracterização de compostos isolados e a composição química de extratos, bem como as bioatividades de diferentes espécies de *Dictyota*. A compilação de dados foi organizada de acordo com a espécie sendo elas: *D. acutiloba*, *D. bartayresiana*, *D. binghamiae*, *D. caribaea*, *D. ciliolata*, *D. coriácea*, *D. crenulata*, *D. dichotoma*, *D. dumosa*, *D. fasciöla*, *D. menstrualis*, entre outras. Os resultados apontam que, dentre a diversidade de ficoquímicos identificados em *Dictyota*, os diterpenos são os mais predominantes (68%). Os autores ainda destacaram outras atividades biológicas registradas para espécies deste gênero como antiproliferativas, antimicrobianas, antivirais, antioxidantes e anti-inflamatórias. Ademais, alguns estudos têm explorado metodologias de cultivo em laboratório para obtenção sustentável de diterpenos com potenciais farmacológicos (OBANDO et al., 2022; 2023)

Apesar do vasto potencial dos diterpenos produzidos pelas macroalgas do gênero *Dictyota*, diversos outros compostos como esteróis, ácidos graxos (Figura 5) e polissacarídeos têm sido identificados. O composto (14) e outros esteróis como coprostanol (23), campesterol (24), estigmasterol (25), epicoprostanol (26) e 5 β -colestan-3-one (27) foram isolados da alga *D. dichotoma*, e apresentaram inibição contra várias cepas bacterianas (BAKAR et al., 2019).

Polissacarídeos sulfatados presentes na alga *Dictyota caribaea* demonstraram efeito antitumoral *in vivo* contra células de câncer de cólon humano (HCT) e células de melanoma metastático (B16-F10) e imunoestimulante sem toxicidade (ASSEF et al., 2021). Ácidos graxos isolados da alga *D. dichotoma* (28-30) exibiram efeito anti-incrustante, podendo desempenhar um papel importante na defesa e proteção contra bactérias formadoras de biofilme (BAKAR et al., 2017). Além disso, autores sugerem que o alto teor de ácidos graxos mono e poli-insaturados de algas do gênero *Dictyota* pode ser aproveitado, no futuro, para produção de biocombustíveis e/ou como fonte nutracêutica (BAKAR et al., 2017; MARTINS et al., 2018).

Ademais, outros gêneros pertencentes ao grupo *Dictyotaceae* também têm demonstrado potencial farmacológico promissor como *Spatoglossum* e *Dictyopteris*. Um estudo revelou que a espécie *Spatoglossum asperum* possui alto teor de compostos fenólicos, além de revelar potencial antiproliferativo e antioxidante (TANNA et al., 2021). Esta espécie também apresenta atividade antifúngica contra fitopatógenos, possui propriedade hipolipidêmica, ação antiproliferativa em células de linfoma e ajuda a melhorar disfunção hepática induzida por acetaminofeno (ARA et al., 2005; AZAM et al., 2022; MOVAHHEDIN et al., 2017). Espécies de *Dictyopteris* como *D. delicatula*, *D. divaricata*, *D. hoytii* e *D. membranacea* têm mostrado

efeitos biológicos importantes tais como: atividade antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, antidiabética e antibacteriana (RUSHDI et al., 2022a).

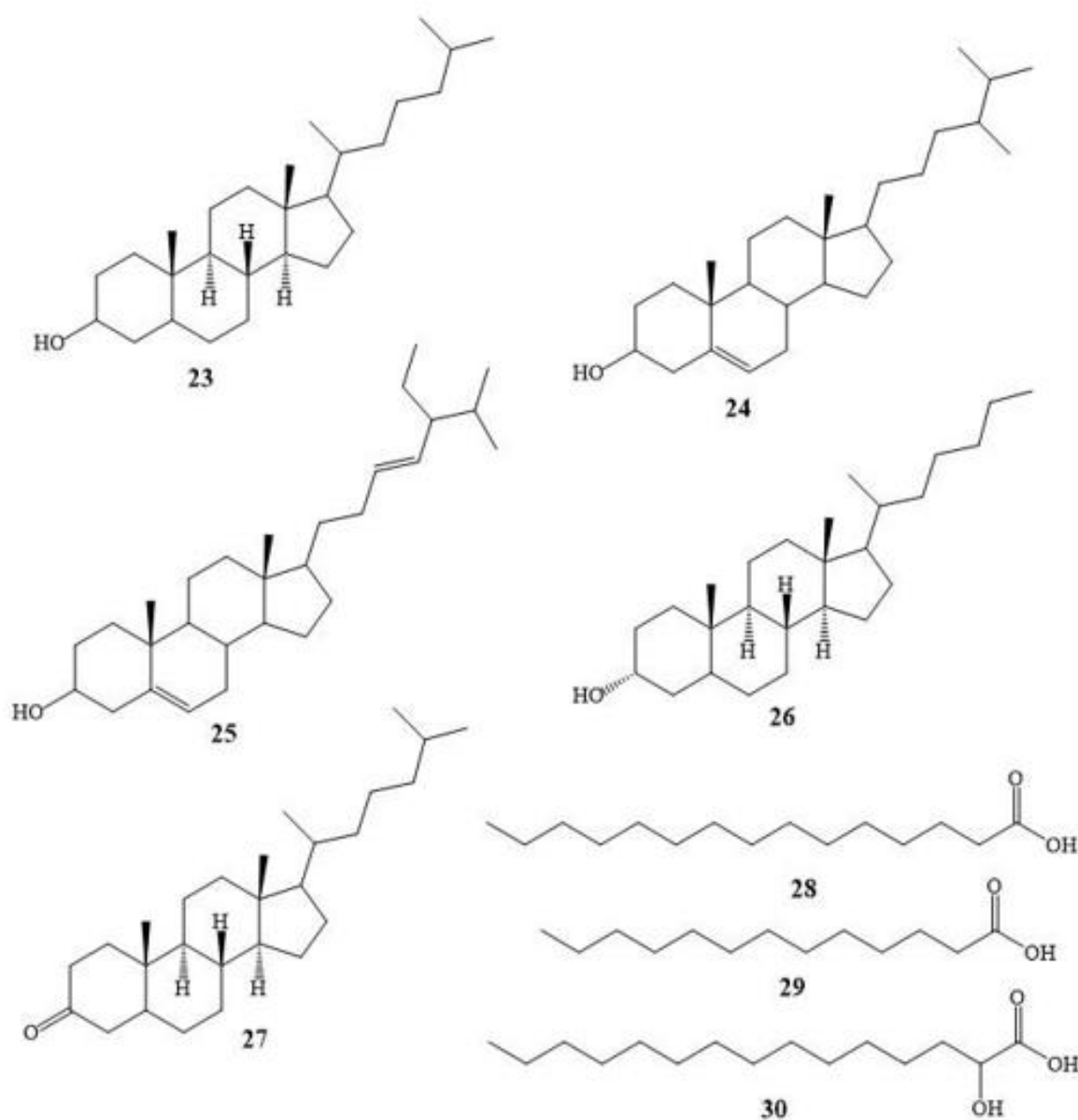


Figura 5 - Estruturas químicas de compostos identificados em algas do gênero *Dictyota*. Esteróis identificados em *D. dichotoma*: coprostanol (23), campesterol (24), stigmasterol (25), epicoprostanol (26) e 5β-colestan-3-one (27) (BAKAR et al., 2019). Ácidos graxos isolados de *D. dichotoma*: ácido palmítico (28), ácido mirístico (29) e ácido 2-hidroxihexadecanoico (30) (BAKAR et al., 2017).

O GÊNERO *Dictyota*

As algas do gênero *Dictyota* são formadas por células paraquimatosas e talos em forma de fita com margens dentadas, crenuladas ou ciladas (RUSHDI et al., 2022b; SAHOO; YARISH, 2015). Este gênero compreende cerca de 97 espécies (GUIRY; GUIRY, 2021) distribuídas pelos mares tropicais e temperados quentes. Apesar disso, já foram registradas

espécies em regiões mais frias como Noruega e Argentina (BOGAERT; DELVA; CLERCK, 2020). A sua abundância pode variar de acordo com fatores bióticos e abióticos como temperatura, luz e concentração de nutrientes (MARTINS; YOKOYA; COLEPICOLO, 2016). De forma geral, algas do gênero *Dictyota* que habitam as regiões temperadas e tropicais são encontradas durante quase todo ano e em regiões mais frias são registradas em maior abundância durante o verão (BOGAERT; DELVA; CLERCK, 2020).

São descritos diversos metabólitos secundários para as algas deste gênero, principalmente diterpenoides (CHEN et al., 2018; PENG et al., 2015). Estes compostos, possuem esqueleto com 20 carbonos e são biossintetizados a partir da via do mevalonato, ou da via fosfato deoxilulose (DEWICK, 2002). Vários dos diterpenos produzidos por espécies de *Dictyota* são específicos e podem funcionar como marcadores taxonômicos (TEIXEIRA; KELECOM, 1988). Uma rota biossintética foi proposta para formação dos diterpenos destas algas, destacando a formação de três grupos químicos (I-III) (TEIXEIRA; KELECOM, 1988; VALLIM et al., 2005) (Figura 6).

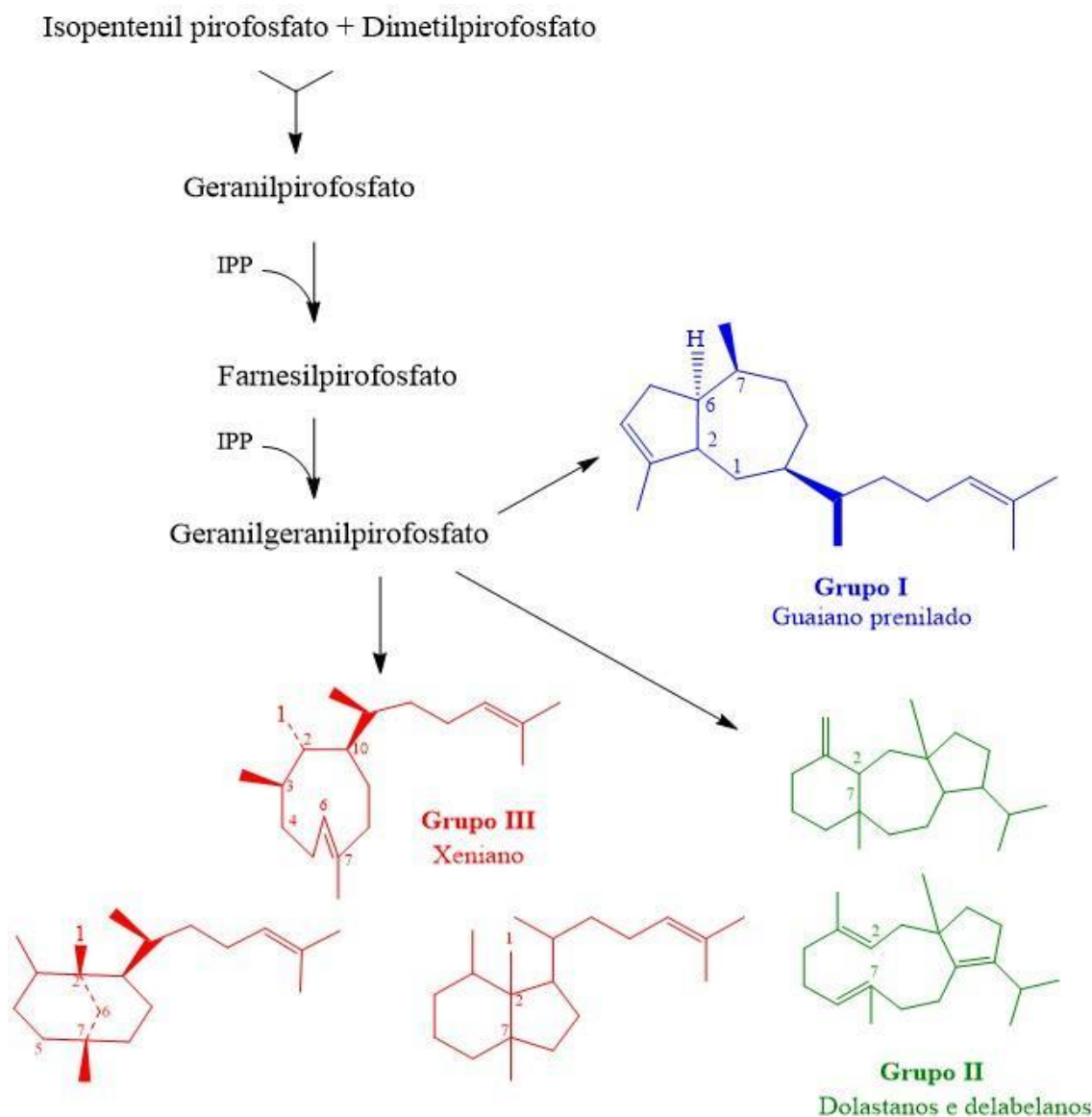


Figura 6. Proposta biogênica para formação de diterpenos por algas do gênero *Dictyota* (Teixeira; Kelecom, 1988).

O grupo I (Figura 7), denominado guaiano prenilado é o mais comum entre as algas do gênero *Dictyota*, sendo registrados na literatura um total de 58 estruturas já identificadas contendo este esqueleto (CHEN et al., 2018). Os diterpenos pachydictyol A (31) e isopachydictyol A (32) identificados em várias espécies como *D. menstrualis*, *D. dichotoma*, *D. mertensii* e *D. guineënsis* são representantes deste grupo (CIRNE-SANTOS et al., 2019; OBANDO et al., 2022; PINHEIRO et al., 2019; SILESS et al., 2018). Entre as bioatividades descritas para diterpenoides do tipo guaiano prenilado destacam-se: ação antitumoral, antitrombótica, antioxidante e antiviral (CHEN et al., 2018).

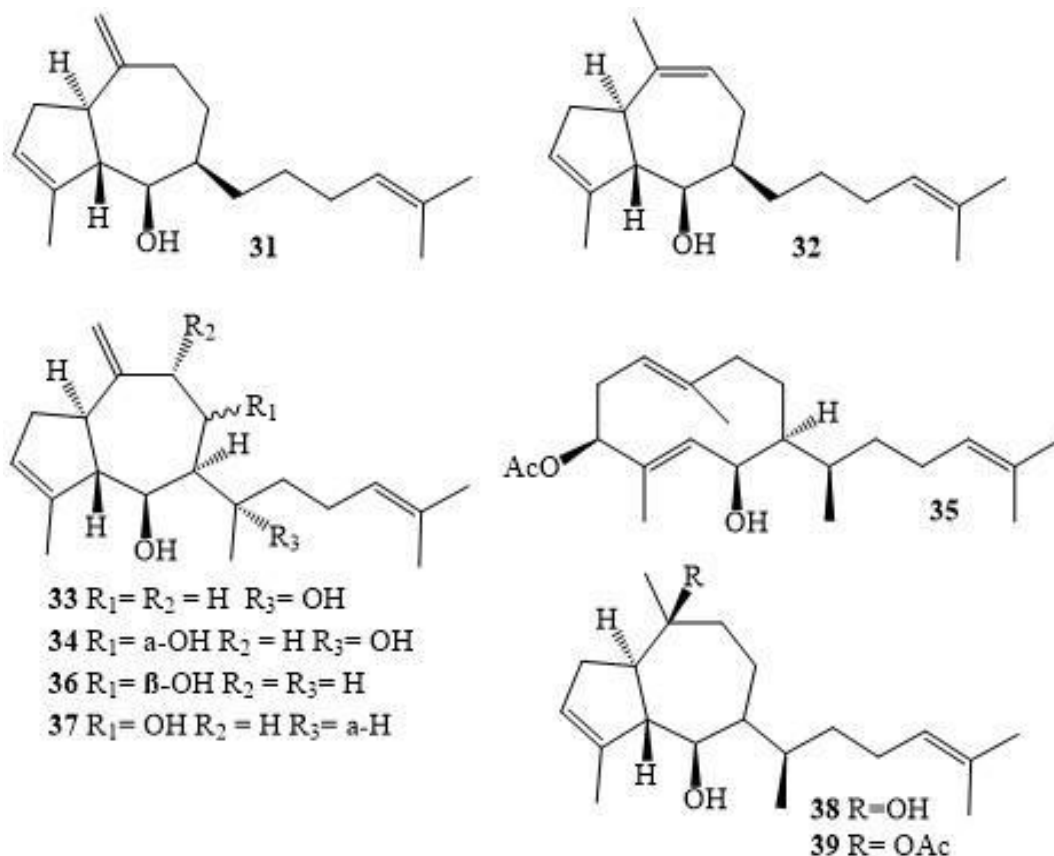


Figura 7. Estruturas químicas de compostos pertencentes ao grupo I identificadas em algas do gênero *Dictyota*. pachydictyol A (31), isopachydictyol A (32), dictyol E (33), 8β-hidroxipachydictyol A (34), 3β-acetoxidilfol (35), 8α,11-dihidroxipachydictyol A (36), dictyol C (38) e acetildictyol (39) (CHENG et al., 2014a; WU et al., 2021).

Diterpenoides pertencentes ao grupo I isolados em algas da espécie *D. plectens* apresentaram efeito anti-HIV-1 (33-35) e anti-H5N1 (36) (CHENG et al., 2014). Os diterpenos de esqueleto guaiano prenilado dictyol E (33), 8β-hidroxipachydictyol A (34), 8β,11-dihidroxipachydictyol A (37), dictyol C (38) e acetildictyol (39), isolados da alga *Dictyota* sp., exibiram atividade antioxidante potente contra danos em células semelhantes a neurônios, sugerindo potencial neuroprotetor. Ademais, os compostos 31 e 32 isolados da espécie *D. menstrualis* foram sugeridos como potentes antitrombóticos (PEREIRA et al., 2017).

O grupo II (Figura 8) compreende cerca de 120 compostos subdivididos em esqueletos dolabelanos, dolastanos e secodolastanos (CHEN et al., 2018). Vários compostos pertencentes a este grupo apresentaram atividades farmacológicas importantes (ASAKAWA; KENMOKU, 2021). A macroalga *Dictyota paffi* é considerada uma importante fonte de dolabelanos com

ação antiviral (PARDO-VARGAS et al., 2014; WARDANA et al., 2021). O composto dolabelladienetriol (40) e seu derivado 10,18-diacetoxidolabeladienetriol (41) apresentaram uma eficácia semelhante ao fármaco aciclovir contra o vírus da herpes (HSV-1) em camundongos (GARRIDO et al., 2017). O dolastano identificado como amijiol-7,10-diacetato (42) isolado da alga *D. dichotoma*, exibiu forte atividade citotóxica contra células de fibroblastos, de hepatoma e de câncer de mama, além de apresentar ação antitumoral e antioxidante (AYYAD et al., 2011).

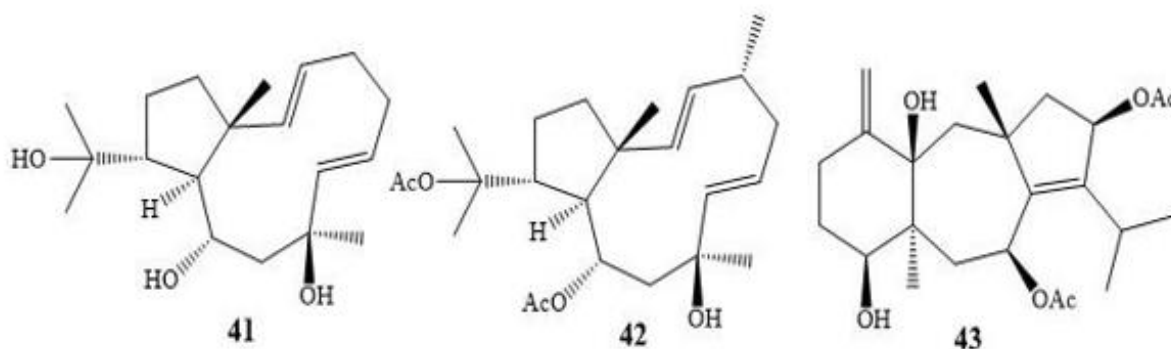


Figura 8. Estruturas químicas de compostos pertencentes ao grupo II identificadas em algas do gênero *Dictyota*. Dolabelladienetriol (40), 10,18-diacetoxidolabeladienetriol (41) e amijiol-7,10-diacetato (42) (AYYAD et al., 2011).

O grupo III (Figura 9) caracteriza-se por produzir principalmente diterpenos de esqueleto tipo xeniano e dicotomano (TEIXEIRA; KELECOM, 1988; VALLIM et al., 2005). Os compostos pertencentes ao grupo III sofrem oxidação, epoxidação, condensação e outras reações para formação de moléculas monocíclicas, bicíclicas ou tricíclicas com bioatividades de interesse humano (CHEN et al., 2018). Diterpenos tipo xeniano (43-45) e dicotomano (46) isolados da alga *Dictyota linearis* mostraram atividade anti-HSV-1 na concentração 100 µg/mL (NUÑEZ et al., 2022; SIAMOPOULOU et al., 2004).

Recentemente, os compostos de esqueleto xeniano e dicotomano 7-acetoxi-2,6-cicloxenica-9,13-dieno-18,19-dial (47), 7-hidroxi-2,6-cicloxenica-9,13-dieno-18,19-dial (48), 6-acetoxidicotoma-2,13-dieno-16,17-dial (49) e 6-hidroxi-dicotoma-2,13-dieno-16,17-dial (50) isolados de *D. menstrualis* apresentaram resultados promissores em ensaios de atividade virucida contra os vírus Chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV) (CIRNE-SANTOS et al., 2019, 2020a). As moléculas 49 e 50 já foram descritas previamente como agente anti-HIV-1 (CAVALCANTI et al., 2011). Outros compostos pertencentes ao grupo III obtidos a partir da alga *D. plectens* inibiram o vírus HIV-1 e H5N1 (CHENG et al., 2014).

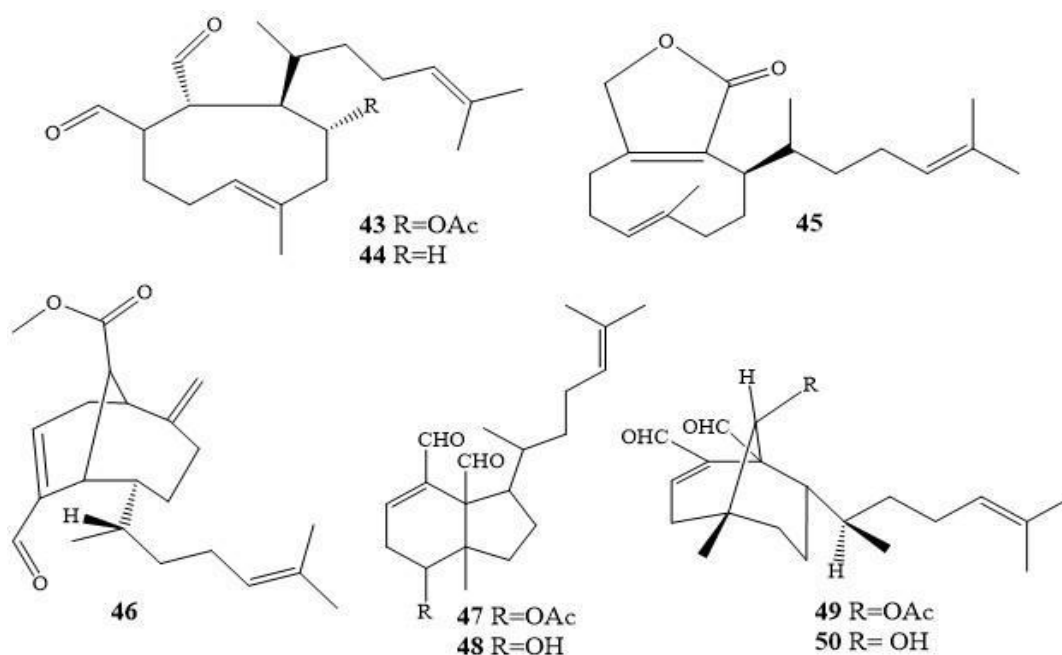


Figura 9. Estruturas químicas de compostos pertencentes ao grupo III identificadas em algas do gênero *Dictyota*. 4a-acetildictyodia (43), 4a-hidroxicildictyodial (44), neodictyolactona (45), acetilsanadaol (46), 7-acetoxi-2,6-cicloxenica-9,13-dieno-18,19-dial (47), 7-hidroxi-2,6-cicloxenica-9,13-dieno-18,19-dial (48), 6-acetoxidichotoma-2,13-dieno-16,17-dial (49) e 6-hidroxi-dicotoma-2,13-dieno-16,17-dial (50) (NUÑEZ et al., 2022; OBANDO et al., 2022).

Atividade antioxidante de algas do gênero *Dictyota*

Espécies reativas de oxigênio (EROs), são radicais oxigenados com elétron desemparelhado altamente reativos e instáveis, como o ânion superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (PINTEUS et al., 2017). Esses radicais são produzidos em condições normais pelos organismos vivos, entretanto, o seu desequilíbrio gera condições metabólicas anormais desencadeando patologias como inflamações crônicas, cânceres, diabetes, doenças neurodegenerativas, entre outras (Figura 10) (JHA et al., 2017; MIRANDA-DELGADO et al., 2018). Por outro lado, os compostos antioxidantes têm o papel de neutralizar e eliminar esses radicais livres. Portanto, a administração/consumo de substâncias antioxidantes pode ajudar a diminuir os efeitos negativos das EROs e assim reduzir o risco do desenvolvimento de doenças mais graves (PINTEUS et al., 2017; SHAH et al., 2022).

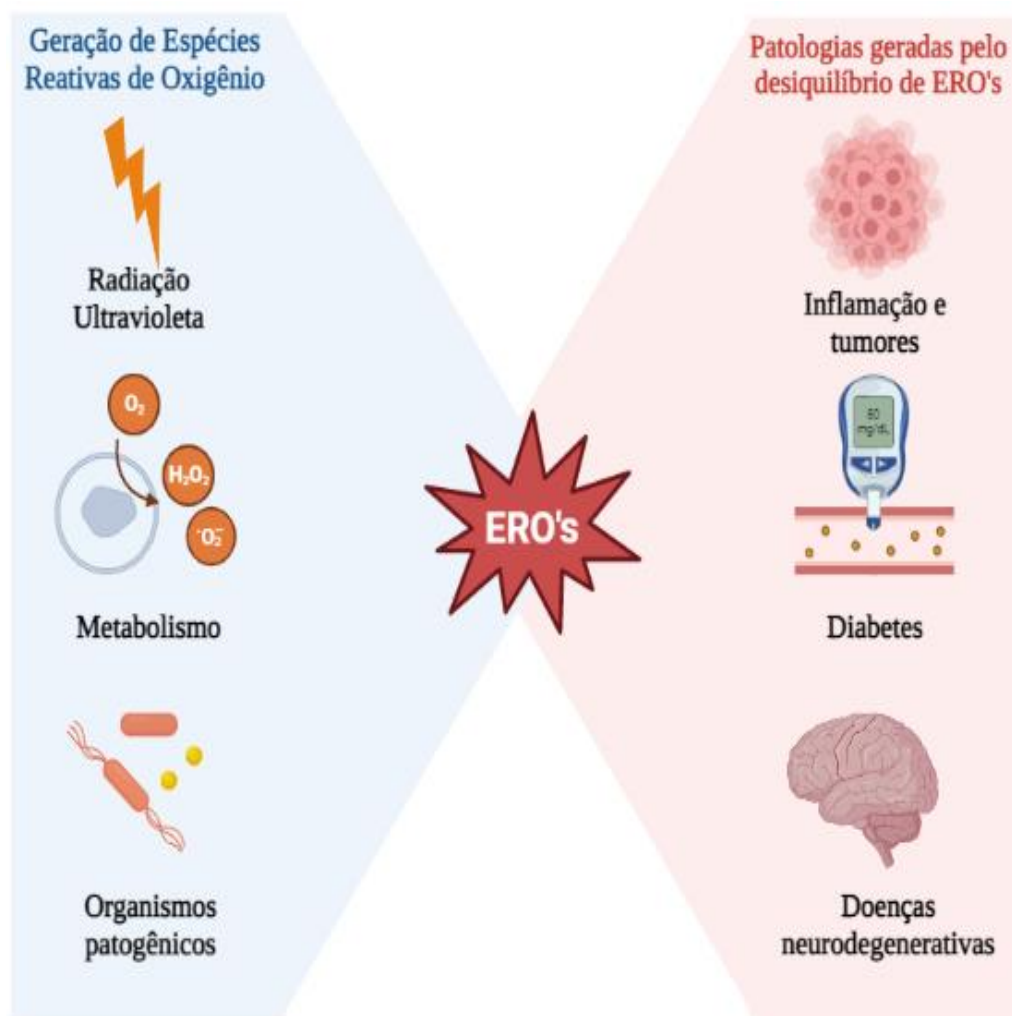


Figura 10. Geração de Espécies Reativas de Oxigênio no organismo humano e patologias geradas pelo seu desequilíbrio.

As algas pardas são consideradas grandes fábricas de substâncias antioxidantes, cujas aplicações estendem-se para os setores farmacêutico, alimentício e cosmético (BALBOA et al., 2013; SALEHI et al., 2019). No que tange ao gênero *Dictyota*, alguns autores têm apontado ação antioxidante dos metabólitos produzidos por essas algas (Tabela 1) (WAGHMODE et al., 2021). Recentemente, a alga *D. maxima* foi sugerida como fonte de compostos com propriedades antioxidantes (WAGHMODE et al., 2021).

Tabela 1. Registros de atividades antioxidantes observadas em macroalgas pardas do gênero *Dictyota*.

Espécie	Tipo de amostra	Ensaio realizado	Atividade antioxidante ^a	Referência
<i>Dictyota</i> sp.	Diterpenos	Análise de H ₂ O ₂ intracelular	Alta	(WU et al., 2021)
<i>Dictyota</i> sp.	Extrato em diclorometano/metanol	Eliminação de radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) e sistema β-caroteno-ácido linoleico	Alta	(MARTINS et al., 2013)

<i>D. ciliolata</i>	Extrato metanólico	Ensaio de redução de molibdênio e de eliminação de radicais DPPH	Moderada	(BHUVANESHWARI; THIRUMALAI VASAN, 2022)
<i>D. ciliolata</i>	Extrato clorofórmio	Eliminação de radicais DPPH, $O_2^{\cdot-}$ e eliminação de $\cdot OH$	Alta	(KUMOSANI et al., 2017)
<i>D. dichotoma</i>	Extrato metanólico	Eliminação de radicais DPPH	Moderada	(EL-SHAIBANY et al., 2020)
<i>D. dichotoma</i>	Extrato em mistura de diclorometano/metanol	Eliminação de radicais DPPH, atividade redutora e sistema β -caroteno-ácido linoleico	Alta	(ZUBIA et al., 2009)
<i>D. dichotoma</i>	Extrato etanólico	Eliminação de radicais DPPH e redução de íons Fe^{3+} (FRAP - <i>Ferric Reducing Antioxidant Power</i>)	Alta	(VAN et al., 2013)
<i>D. dichotoma</i>	Extrato metanólico	FRAP e eliminação de radicais do sal de diamônio de ácido 2,2'-azino-bis (3etilbenzotiozolina-6-sulfônico) (ABTS)	Moderada	(MATANJUN et al., 2008)
<i>D. dichotoma</i>	Extrato hidroetanólico	Eliminação de radicais DPPH, FRAP e ensaio de capacidade de absorção de radicais de oxigênio	Alta	(MEKINIĆ et al., 2021)
<i>D. dichotoma</i> e <i>D. indica</i>	Frações ricas em polissacarídeos	Eliminação de radicais DPPH, ABTS e $O_2^{\cdot-}$	Alta	(TARIQ et al., 2015)
<i>D. indica</i>	Extrato metanólico	FRAP	Alta	(YOUSEFI et al., 2020)
<i>D. kunthii</i>	Extrato diclorometânico e em acetato de etila	Eliminação de radicais DPPH e FRAP	Moderada	(MIRANDA-DELGADO et al., 2018)
<i>D. maxima</i>	Extrato metanólico	Eliminação de radicais DPPH	Moderada	(WAGHMODE et al., 2021)
<i>D. mertensii</i>	Frações ricas em fucoidanos	Eliminação de radicais DPPH, $O_2^{\cdot-}$, FRAP e quelação de íons Fe^{2+} e Cu^{2+}	Alta	(FIDELIS et al., 2019)
<i>D. cervicornis</i> , <i>D. mertensii</i> e <i>D. menstrualis</i>	Frações ricas em polissacarídeos	Ensaio de redução de molibdênio, eliminação de $O_2^{\cdot-}$, quelação de íons Fe^{2+} e FRAP	Moderada	(COSTA et al., 2010)

^aAtividade antioxidante: Baixa (< 30%), moderada (30%<x<70%) e alta (>70%).

Karkhaneh et al. (2020) associou a alta atividade antioxidante do extrato metanólico da alga *D. indica* ao seu alto teor de fucoxantina (51) ($462,79 \pm 3,08 \mu g/g$), um pigmento com alto grau de insaturações produzidos por algas pardas.

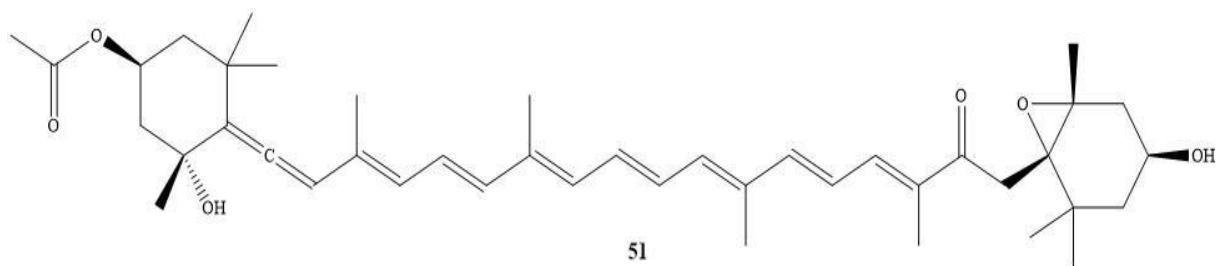


Figura 11. Pigmento fucoxantina identificado em *Dictyota indica* (KARKHANEH et al., 2020).

O diterpenoide de esqueleto guaiano prenilado, dictyol C isolado de *Dictyota* sp., foi registrado como produto antioxidante (WU et al., 2021). O efeito de eliminação de radicais livres em frações ricas em polissacarídeos advindas da espécie *D. dichotoma* foi registrado por Tariq e colaboradores (2015). Por outro lado, autores associaram a ação antioxidante de *D. dichotoma* ao conteúdo fenólico desta alga (MEKINIĆ et al., 2021).

Atividade antifúngica de algas do gênero *Dictyota*

As macroalgas marinhas estão expostas a maior concentração de micro-organismos, podendo resistir à invasão de fungos através de metabólitos de defesa com propriedades antifúngicas que também podem desempenhar ação contra organismos patogênicos em humanos e plantas, por exemplo (MACHADO et al., 2019; SOLOMON; SANTHI, 2008). Segundo a literatura, metabólitos secundários pertencentes à classe dos terpenos obtidos de macroalgas podem desempenhar ação contra os fungos fitopatogênicos *Cladosporium sphaerospermum* e *Colletotrichum lagenarium* (MACHADO et al., 2014).

Extratos orgânicos obtidos da espécie *D. bartayresiana* apresentaram ação antifúngica contra *Candida albicans* (ARUMUGAM et al., 2019). A título de esclarecimento, fungos da espécie *C. albicans* são facilmente encontrados em seres humanos (mucosa bucal, trato gastrointestinal, trato urogenital e pele), porém o seu desequilíbrio ocasiona infecções denominadas candidíases que afetam a saúde humana (SANTANA et al, 2013). Manzo e colaboradores (2009) relataram ação antifúngica contra *C. albicans* de um diterpeno de esqueleto xeniano (52) obtido de *D. ciliolata* (Concentração Inibitória Mínima 50µg/mL).

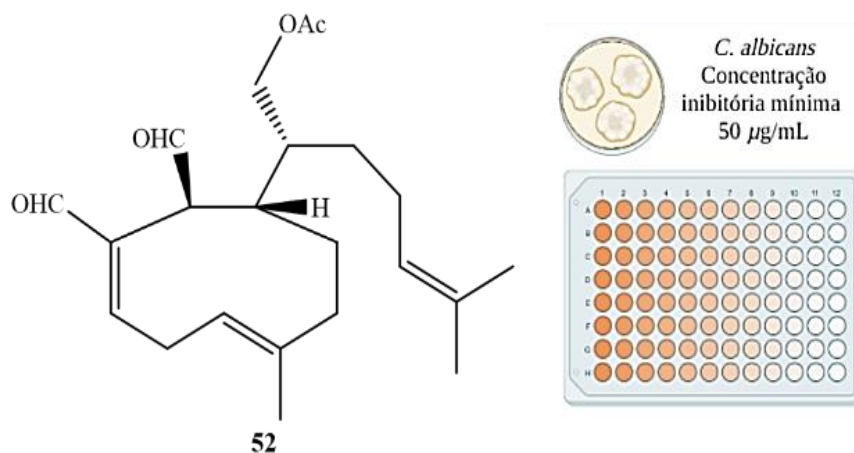


Figura 12. Diterpeno de esqueleto xeniano identificado em *D. ciliolata* com propriedade antifúngica contra *Candida albicans* (MANZO et al., 2009).

Ademais, a literatura reporta atividade antimicrobiana contra os fungos *C. albicans* causador de diversas patologias em humanos e *Aspergillus niger* causador de contaminação em frutas e leguminosas em extratos e frações obtidos da macroalga *D. acutiloba* (SOLOMON; SANTHI, 2008). Os principais registros sobre atividade antifúngica do gênero *Dictyota* são descritos na tabela 2.

Tabela 2. Espécies de *Dictyota* com propriedades antifúngicas.

Espécie	Tipo de amostra	Fungo patogênico	Referência
<i>D. acutiloba</i>	Extratos hexânico, metanólico e frações	<i>Candida albicans</i> e <i>Aspergillus niger</i>	(SOLOMON; SANTHI, 2008)
<i>D. bartayresiana</i>	Extratos metanólico e diclorometânico	<i>C. albicans</i>	(ARUMUGAM et al., 2019)
<i>D. ciliolata</i>	Diterpeno	<i>C. albicans</i>	(MANZO et al., 2009)
<i>D. dichotoma</i>	Extrato metanólico	<i>C. albicans</i>	(ZOUAOU; GHALEM, 2017)
<i>D. humifusa</i>	Extrato metanólico	<i>C. albicans</i>	(STIRK; REINECKE; VAN STADEN, 2007)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Percebe-se que as algas da família Dictyotaceae detém potencial farmacológico a ser explorado e que estudos sobre sua composição química podem levar à descoberta de novas estruturas e ampliação sobre o conhecimento do arsenal metabólico destas algas. Atualizar e documentar os avanços nesta área não só ressalta a importância do uso da biodiversidade de algas pardas marinhas como fonte de moléculas bioativas, mas também promove reflexões sobre como esse conhecimento científico é essencial para a bioprospecção sustentável e conservação dos ecossistemas marinhos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado (TCS) e à Fundação de Amparo à Pesquisa Carlos Chagas Filho do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) pela bolsa de Treinamento e Qualificação Técnica TCT-5-(JO). Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa Carlos Chagas Filho Subsídios nº E-26/110.205/2013, nº E-26/111.220/2014, nº E-26/211.069/2019, nº E-26/211.651/2021 e E -26/205.005/2022 (DC).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABID, M. D. et al. Chemical and Biological Properties of Sodium Alginates Isolated from Tow Brown Algae *Dictyopteris membranaceae* and *Padina pavonica*. **Trends Journal of Sciences Research**, v. 4, n. 2, p. 62–67, 2019.
- AMMAR, H. H. et al. Influence of the uronic acid composition on the gastroprotective activity of alginates from three different genus of Tunisian brown algae. **Food Chemistry**, v. 239, p. 165–171, 2018.
- AMORNLERDPISON, D. et al. Gastroprotective Activity of *Padina minor* Yamada. **Chiang Mai Journal Science**, v. 36, n. 1, p. 92-103, 2009.
- ANTONY, T.; CHAKRABORTY, K. Xenicanes attenuate pro-inflammatory 5-lipoxygenase: Prospective natural anti-inflammatory leads from intertidal brown seaweed *Padina tetrastromatica*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 4, p. 591–607, 2019.
- ARA, J. et al. Biological activity of *Spatoglossum asperum*: A brown alga. **Phytotherapy Research**, v. 19, n. 7, p. 618–623, 2005.
- ARUMUGAM, G. et al. Anti-candidal and anti-virulence efficiency of selected seaweeds against azole resistance *Candida albicans*. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 20, p. 101195 2019.
- ASAKAWA, Y.; KENMOKU, H. Dietary Diterpenoids. Em: **Handbook of Dietary Phytochemicals**. Springer Singapore, p. 733–927, 2021.
- ASSEF, A. N. B. et al. Antitumor and immunostimulating sulfated polysaccharides from brown algae *Dictyota caribaea*. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 2, p. 100142, 2021.
- ATANASOV, A. G. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200–216, 2021.
- ÁVILA, F. N. et al. Anti-inflammatory diterpenoids from the Brazilian alga *Dictyota menstrualis*. **Algal Research**, v. 44, p. 101695, 2019.
- AWAD, N. E. et al. Cytotoxic Xenicane Diterpenes from the Brown Alga *Padina pavonia* (L.) Gaill. **Phytother. Res**, v. 22, p. 1610–1613, 2008.
- AYYAD, S. E. N. et al. Cytotoxic and protective DNA damage of three new diterpenoids from the brown alga *Dictyota dichotoma*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 1, p. 175–182, 2011.
- AZAM, M. et al. Ameliorative effect of *Spatoglossum asperum* and its solvent fractions against acetaminophen-induced liver dysfunction in rats. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 53–058, 2022.
- BAKAR, K. et al. Fatty acids compositions of *Sargassum granuliferum* and *Dictyota dichotoma* and their anti-fouling activities. **Journal of Sustainability Science and Management**, v. 12, p. 8–16, 2017.

BAKAR, K. et al. Sterols compositions, antibacterial, and antifouling properties from two Malaysian seaweeds: *Dictyota dichotoma* and *Sargassum granuliferum*. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 9, n. 10, p. 47–53, 2019.

BALBOA, E. M. et al. *In vitro* antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae. **Food Chemistry**, v. 138, p.1764-1785, 2013.

BERNARDINI, G. et al. Pro-Apoptotic activity of French polynesian *Padina pavonica* extract on human osteosarcoma cells. **Marine Drugs**, v. 16, n. 12, p. 16120504, 2018.

BHUVANESHWARI, J; THIRUMALAI VASAN, P. Comparative Assessment of Bioactive Compounds, Nutritive, Mineral Composition and In-Vitro Bioactivity of Marine Macro Algae *Valoniopsis Pachynema* and *Dictyota Ciliolata*. **International Journal of Life Science and Pharma Research**, v. 12, n. 5, p. 88-102, 2022.

BISWAS, P. et al. Unraveling the promise and limitations of CRISPR/Cas system in natural product research: Approaches and challenges. **Biotechnology Journal**, p. 2100507, 2022.

BOGAERT, K. A.; DELVA, S.; DE CLERCK, O. Concise review of the genus *Dictyota* J.V. Lamouroux. **Journal of Applied Phycology**, v. 32, n. 3, p. 1521–1543, 2020.

CAAMAL-FUENTES, E. et al. Cytotoxic and antiproliferative constituents from *Dictyota ciliolata*, *Padina sanctae-crucis* and *Turbinaria tricostata*. **Pharmaceutical Biology**, v. 52, n. 10, p. 1244–1248, 2014.

CASTRO, L. S. E. P. W. et al. Potential anti-angiogenic, antiproliferative, antioxidant, and anticoagulant activity of anionic polysaccharides, fucans, extracted from brown algae *Lobophora variegata*. **Journal of Applied Phycology**, v. 27, n. 3, p. 1315–1325, 28 jun. 2015.

CAVALCANTI, D. N. et al. Variability of a diterpene with potential anti-HIV activity isolated from the Brazilian brown alga *Dictyota menstrualis*. **Journal of Applied Phycology**, v. 23, n. 5, p. 873–876, 2011.

CAVALCANTI, D. N., et al. Diterpenoid constituents from the brown alga *Dictyota menstrualis* (Dictyotaceae, Phaeophyta). **Natural Product Communications**, v. 1, n. 8, p. 609–611, 2006.

CAVAS, L.; POHNERT, G. The Potential of *Caulerpa* spp. for Biotechnological and Pharmacological Applications. Em: **Cellular Origin, Life in Extreme Habitats and Astrobiology**, Springs, p. 385–397, 2010.

CHEN, J. et al. Diterpenes from the marine algae of the genus *Dictyota*. **Marine Drugs**, v. 16, n. 5, p. 16050159, 2018.

CHENG, S. et al. Diterpenes from a Chinese collection of the brown alga *Dictyota plectens*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 12, p. 2685–2693, 2014.

CHUNG, H. Y. et al. Seasonal variations of bromophenols in brown algae (*Padina arboroscens*, *Sargassum siliquastrum*, and *Lobophora variegata*) collected in Hong Kong. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 9, p. 2619–2624, 2003.

CIRNE-SANTOS, C. C. et al. Antiviral Activity Against Chikungunya Virus of Diterpenes from the Seaweed *Dictyota menstrualis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 30, n. 5, p. 709–714, 2020b.

CIRNE-SANTOS, C. C. et al. *In vitro* antiviral activity against zika virus from a natural product of the Brazilian brown seaweed *Dictyota menstrualis*. **Natural Product Communications**, v. 14, n. 7, 2019.

CIRNE-SANTOS, C. C. et al. In vitro Studies on The Inhibition of Replication of Zika and Chikungunya Viruses by Dolastane Isolated from Seaweed *Canistrocarpus cervicornis*. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2020a.

COSTA, L. S. et al. Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweeds. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 64, n. 1, p. 21–28, 2010.

DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. Wiley, 2002.

DIAZ-PULIDO, G. et al. Doom and Boom on a Resilient Reef: Climate Change, Algal Overgrowth and Coral Recovery. **PLoS ONE**, v. 4, n. 4, 2009.

EICH, A. et al. Positive association between epiphytes and competitiveness of the brown algal genus *Lobophora* against corals. **PeerJ**, v. 2019, n. 2, 2019.

EL-SHAIBANY, A. et al. The Yemeni Brown Algae *Dictyota dichotoma* Exhibit High *in Vitro* Anticancer Activity Independent of Its Antioxidant Capability. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 2425693, 2020.

FERREIRA, K. Q. **Loboforenos inéditos obtidos da alga parda *Lobophora variegata* com atividade citotóxica em células tumorais e moduladoras da resposta inflamatória em macrófagos**. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil, p. 90, 2018.

FIDAN, O.; REN, J.; ZHAN, J. Engineered production of bioactive natural products from medicinal plants. **World Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 8, n. 1, p. 59-76, 2022.

FIDELIS, G. P. et al. Antioxidant fucoidans obtained from tropical seaweed protect pre-osteoblastic cells from hydrogen peroxide-induced damage. **Marine Drugs**, v. 17, n. 9, p.17090506, 2019.

GARRIDO, V. et al. Subchronic toxicity and anti-HSV-1 activity in experimental animal of dolabelladienetriol from the seaweed, *Dictyota pfaffii*. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 86, p. 193–198, 2017.

GAUBERT, J. et al. Metabolomic variability of four macroalgal species of the genus *Lobophora* using diverse approaches. **Phytochemistry**, v. 162, p. 165–172, 2019.

GUIRY, M. D.; GUIRY, G. M. **AlgaeBase**. Disponível em: <<https://www.algaebase.org/>>. Acesso em: 23 fev. 2022.

GUNATHILAKA, T. L. et al. Antidiabetic Potential of Marine Brown Algae: A Mini Review. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, p. 1230218, 2020.

GUTIÉRREZ-CEPEDA, A. et al. Acetate-Derived Metabolites from the Brown Alga *Lobophora variegata*. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 7, p. 1716–1722, 2015.

HE, J. H.; CHEN, L. X.; LI, H. Progress in the discovery of naturally occurring anti-diabetic drugs and in the identification of their molecular targets. **Fitoterapia**, v. 134, p. 2070-289, 2019.

JHA, B. N. et al. Investigation of antioxidant, antimicrobial and toxicity activities of lichens from high altitude regions of Nepal. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 12906, 2017.

KARMAKAR, P. et al. Polysaccharides from *Padina tetrastromatica*: Structural features, chemical modification and antiviral activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n. 2, p. 513–520, 2010.

KARTHIKEYAN, A.; JOSEPH, A.; NAIR, B. G. Promising bioactive compounds from the marine environment and their potential effects on various diseases. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, v. 20, n. 14, p. 00290, 2022.

KHANA VI, M. et al. Cytotoxicity of fucosterol containing fraction of marine algae against breast and colon carcinoma cell line. **Pharmacognosy Magazine**, v. 8, n. 29, p. 60–64, 2012.

KREMB, S. et al. Aqueous extracts of the marine brown alga *Lobophora variegata* inhibit HIV-1 infection at the level of virus entry into cells. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, p. e103895, 2014.

KUMAR, M. D. et al. Surfactant assisted disperser pretreatment on the liquefaction of *Ulva reticulata* and evaluation of biodegradability for energy efficient biofuel production through nonlinear regression modelling. **Bioresource Technology**, v. 255, p. 116-122, 2018.

KUMAR, Y.; TARAFDAR, A.; BADGUJAR, P. C. Seaweed as a Source of Natural Antioxidants: Therapeutic Activity and Food Applications. **Journal of Food Quality**, v. 2021, p. e5753391, 2021.

KUMOSANI, T. et al. Potential Antioxidant and Anti-Proliferative Activities of Biologically Active Marine Algae Extracts. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 19, n. 6, p. 1–7, 2017.

LOMARTIRE, S.; MARQUES, J. C.; GONÇALVES, A. M. M. An overview to the health benefits of seaweeds consumption. **Marine Drugs**, v. 19, n. 341, p. 19060341, 2021.

MACHADO, L. P. et al. Comparative chemical analysis and antifungal activity of *Ochtodes secundiramea* (Rhodophyta) extracts obtained using different biomass processing methods. **Journal of Applied Phycology**, v. 26, n. 5, p. 2029-2035, 2014.

MACHADO, L. P. et al. Effects of bromide-enriched natural seawater culture medium on protein and monoterpenes output of *Ochtodes secundiramea* (Rhodophyta, Gigartinales). **Journal of Applied Phycology**, v. 31, n. 6, p. 3831-3839, 2019.

- MAGCANTA, M. L. M. et al. *In Vitro* Egg Release and Fertilization of *Sargassum polycystum* C. Agardh, 1824 in Response to Different Environmental Conditions. **Philippine Journal of Science**, v. 150, n. 3, p. 729–736, 2021.
- MANZO, E. et al. Diterpene content of the alga *Dictyota ciliolata* from a Moroccan lagoon. **Phytochemistry Letters**, v. 2, n. 4, p. 211–215, 2009.
- MARTINS, A. P. et al. Biotechnological potential of benthic marine algae collected along the Brazilian coast. **Algal Research**, v. 33, p. 316–327, 2018.
- MARTINS, A. P.; YOKOYA, N. S.; COLEPICOLO, P. Biochemical Modulation by Carbon and Nitrogen Addition in Cultures of *Dictyota menstrualis* (Dictyotales, Phaeophyceae) to Generate Oil-based Bioproducts. **Marine Biotechnology**, v. 18, n. 3, p. 314–326, 2016.
- MARTINS, C. D. L. et al. Antioxidant properties and total phenolic contents of some tropical seaweeds of the Brazilian coast. **Journal of Applied Phycology**, v. 25, n. 4, p. 1179–1187, 2013.
- MATANJUN, P. et al. Antioxidant activities and phenolics content of eight species of seaweeds from north Borneo. **Journal of Applied Phycology**, v. 20, n. 4, p. 367–373, 2008.
- MEDEIROS, V. P. et al. Sulfated galactofucan from *Lobophora variegata*: Anticoagulant and anti-inflammatory properties. **Biochemistry (Moscow)**, v. 73, n. 9, p. 1018–1024, 2008.
- MEINITA, M. D. N. et al. Fucosterol of marine macroalgae: Bioactivity, safety and toxicity on organism. **Marine Drugs**, v. 19, n. 545, p. 9100545, 2021.
- MEKINIĆ, I. G. et al. Bioactive phenolic metabolites from adriatic brown algae *Dictyota dichotoma* and *Padina pavonica* (Dictyotaceae). **Foods**, v. 10, n. 6, p. e61187, 2021.
- MIRANDA-DELGADO, A. et al. Antioxidant and anti-cancer activities of brown and red seaweed extracts from chilean coasts. **Latin American Journal of Aquatic Research**, v. 46, n. 2, p. 301–313, 2018.
- MIYASHITA, K.; MIKAMI, N.; HOSOKAWA, M. Chemical and nutritional characteristics of brown seaweed lipids: A review. **Journal of Functional Foods**, v. 5, p. 1507–1517, 2013.
- MOVAHHEDIN, N. et al. Chemical Constituent and Biological Activities of *Spatoglossum asperum* J. Agardh from Oman Sea. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 15, n. 3, p. 263–269, 2017.
- MURUGAN, K.; IYER, V. V. Antioxidant Activity and Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Analysis of Extracts of the Marine Algae, *Caulerpa peltata* and *Padina gymnospora*. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, p. 548–552, 2014.
- NUÑEZ, M. L. S. et al. Brown macroalgae: Promising sources of bioactive products against human herpesviruses. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 16, n. 3, p. 82–96, 2022.
- OBANDO, J. M. C. et al. Chemical variation and analysis of diterpenes from seaweed *Dictyota menstrualis* under controlled conditions. **Algal Research**, v. 62, p. 102637, 2022.

OBANDO, J. M. C. et al. Influence of laboratory conditions on two species Dictyotaceae family (Phaeophyceae): Diterpenoid profile and physiological response. **Frontiers in Marine Science**, v.10, p. 1150719. 2023.

PARDO-VARGAS, A. et al. Dolabelladienols A-C, new diterpenes isolated from Brazilian brown alga *Dictyota paffii*. **Marine Drugs**, v. 12, n. 7, p. 4247–4259, 2014.

PARK, M. H.; HAN, J. S. Hypoglycemic effect of *Padina arborescens* extract in streptozotocin-induced diabetic mice. **Preventive Nutrition and Food Science**, v. 17, n. 4, p. 239–244, 2012.

PENG, Y. et al. Chemical composition of seaweeds. Em: **Seaweed Sustainability: Food and Non-Food Applications**. Elsevier Inc., p. 79–124, 2015.

PEREIRA, R. C. C. et al. Marine diterpenes: Molecular modeling of thrombin inhibitors with potential biotechnological application as an antithrombotic. **Marine Drugs**, v. 15, n. 3, p. 15030079, 2017.

PINHEIRO, A. D. N. et al. Diterpenes from the brown alga *Dictyota mertensii*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 86, p. 103926, 2019.

PINTEUS, S. et al. Cytoprotective effect of seaweeds with high antioxidant activity from the Peniche coast (Portugal). **Food Chemistry**, v. 218, p. 591–599, 2017.

POLAT, S. et al. Recent advances in industrial applications of seaweeds. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-30, 2021.

RUSHDI, M. I. et al. A review on the pharmacological potential of the genus *Padina*. **South African Journal of Botany**, v. 141, p. 37-48, 2021.

RUSHDI, M. I. et al. The Biodiversity of the Genus *Dictyota*: Phytochemical and Pharmacological Natural Products Prospectives. **Molecules**, v. 27, n. 672, p. e27030672, 2022b.

RUSHDI, M. I. et al. The Natural Products and Pharmacological Biodiversity of Brown Algae from the Genus *Dictyopteris*. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 66, n. 1, p. 154-180, 2022a.

SABRY, D. A. et al. Pharmacological prospection and structural characterization of two purified sulfated and pyruvylated homogalactans from green algae *Codium isthmocladum*. **Carbohydrate Polymers**, v. 222, p. 115010, 2019.

SAHOO, D. B.; YARISH, C. Mariculture of seaweeds.Em: **Phycological Methods: Algal Culturing Techniques**. Academic Press, p. 219-237, 2015.

SALEHI, B. et al. Current trends on seaweeds: Looking at chemical composition, phytopharmacology, and cosmetic applications. **Molecules**, v. 24, n. 4182, p. e24224182, 2019.

SAMEEH, M. Y.; MOHAMED, A. A.; ELAZZAZY, A. M. Polyphenolic contents and antimicrobial activity of different extracts of *Padina boryana* Thivy and *Enteromorpha* sp. marine algae. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 9, p. 087–092, 2016.

SANTANA, D. P. et al. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v.12, n. 2, p. 229-233, 2013.

SHAH, M. D. et al. Therapeutic Potential and Nutraceutical Profiling of North Bornean Seaweeds: A Review. **Marine Drugs**, v. 20, n. 101, p. e20020101, 2022.

SIAMOPOULOU, P. et al. Diterpenes from the brown algae *Dictyota dichotoma* and *Dictyota linearis*. **Phytochemistry**, v. 65, n. 14, p. 2025–2030, 2004.

SILESS, G. E. et al. Large-scale purification of pachydictyol A from the brown alga *Dictyota dichotoma* obtained from algal wash and evaluation of its antifouling activity against the freshwater mollusk *Limnoperna fortunei*. **Journal of Applied Phycology**, v. 30, n. 1, p. 629–636, 2018.

SOLOMON, R. D. J.; SANTHI, V.S. Purification of bioactive natural product against human microbial pathogens from marine seaweed *Dictyota acutiloba* J. Ag. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 24, n. 9, p. 1747–1752, 2008.

STIRK, W. A.; REINECKE, D. L.; VAN STADEN, J. Seasonal variation in antifungal, antibacterial and acetylcholinesterase activity in seven South African seaweeds. **Journal of Applied Phycology**, v. 19, n. 3, p. 271–276, 2007.

SUBRAMANIAM, D. et al. Anti hepatitis b virus (HBV) activity of marine brown algae, *Padina tetrastromatica*. **Veterinary Science Research**, v. 2, n. 2, p. 25–29, 2011.

SUN, Z. et al. Taxonomic revision of the genus *Lobophora* (Dictyotales, Phaeophyceae) based on morphological evidence and analyses rbcL and cox3 gene sequences. **Phycologia**, v. 51, n. 5, p. 500–512, 2012.

TANNA, B. et al. Antioxidant, scavenging, reducing, and anti-proliferative activities of selected tropical brown seaweeds confirm the nutraceutical potential of *Spatoglossum asperum*. **Foods**, v. 10, n. 10, p. e 0102482, 2021.

TARIQ, A. et al. Biochemical evaluation of antioxidant activity in extracts and polysaccharide fractions of seaweeds. **Global Journal of Environmental Science and Management**, v. 1, n. 1, p. 47–62, 2015.

TEIXEIRA, V. L. Marine natural products from seaweeds. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 3, p. 343–362, 2013.

TEIXEIRA, V. L.; CAVALCANTI, D. N.; PEREIRA, R. C. Chemotaxonomic study of the diterpenes from the brown alga *Dictyota menstrualis*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 29, n. 3, p. 313–316, 2001.

TEIXEIRA, V. L.; KELECOM, A. A chemotaxonomic study of diterpenes from marine brown algae of the genus *Dictyota*. **Science of the Total Environment**, v. 75, n.3, p. 271–283, 1988.

- TZIVELEKA, L. A. et al. Metabolites with antioxidant activity from marine macroalgae. **Antioxidants**, v. 10, n. 1431, p. e10091431, 2021.
- VALLIM, M. A. et al. The diterpenes from Dictyotacean marine brown algae in the Tropical Atlantic American region. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 33, n. 1, p. 1–16, 2005.
- VAN, T. T. T. et al. Antioxidant activities and total phenolic content of macroalgae from central coast of Vietnam. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. 12, p. 6639–6642, 2013.
- VERMA, P.; ARUN, A.; DINABANDHU, S. Brown Algae. Em: **The Algae World**. Dordrecht: Springer Netherlands, p. 177–204, 2015.
- VIEIRA, C. et al. Biological activities associated to the chemodiversity of the brown algae belonging to genus *Lobophora* (Dictyotales, Phaeophyceae). **Phytochemistry Reviews**, v., p. 1-17, 2017a.
- VIEIRA, C. et al. Diversity, Ecology, Biogeography, and Evolution of the Prevalent Brown Algal Genus *Lobophora* in the Greater Caribbean Sea, Including the Description of Five New Species. **Journal of Phycology**, v. 56, n. 3, p. 592–607, 2020.
- VIEIRA, C. et al. Historical biogeography of the highly diverse brown seaweed *Lobophora* (Dictyotales, Phaeophyceae). **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 110, p. 81–92, 2017b.
- VIEIRA, C. et al. Species specificity of bacteria associated to the brown seaweeds *Lobophora* (Dictyotales, Phaeophyceae) and their potential for induction of rapid coral bleaching in *Acropora muricata*. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. e 00316, 2016.
- WAGHMODE, A. V. et al. Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic activity of Some Common Seaweed along West Coast of Maharashtra. **Egyptian Journal of Aquatic Biology & Fisheries**, v. 25, n. 6, p. 129-143, 2021.
- WANG, P. et al. The pharmacokinetic characteristics and excretion studies of fucosterol from *Sargassum fusiforme* in rats. **Biomedical Chromatography**, v. 2022, p. e5309, 2022.
- WARDANA, A. P. et al. Potential of diterpene compounds as antivirals, a review. **Heliyon**, v. 7, p. e 07777, 2021.
- WU, J. et al. Hydroazulene Diterpenes from a *Dictyota* Brown Alga and Their Antioxidant and Neuroprotective Effects against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. **Journal of Natural Products**, v. 84, p. 1306-1315, 2021.
- YOUSEFI, M. K. et al. Seasonal variation of fucoxanthin content in four species of brown seaweeds from Qeshm Island, Persian Gulf and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities. **Iranian Journal of Fisheries Sciences**, v. 19, n. 5, p. 2394–2408, 2020.
- ZOUAOU, B.; GHALEM, B. R. The Phenolic Contents and Antimicrobial Activities of Some Marine Algae from the Mediterranean Sea (Algeria). **Russian Journal of Marine Biology**, v. 43, n. 6, p. 491–495, 2017.
- ZUBIA, M. et al. Antioxidant and antitumoural activities of some Phaeophyta from Brittany coasts. **Food Chemistry**, v. 116, n. 3, p. 693–701, 2009.